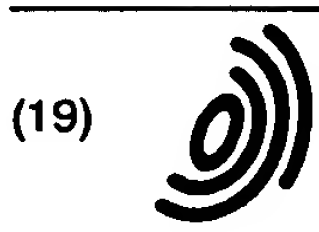


IPS 09/933,818



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 722 928 A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
24.07.1996 Bulletin 1996/30

(51) Int. Cl.⁶: C07C 65/26, A61K 31/19,
C07C 59/72

(21) Numéro de dépôt: 95120073.2

(22) Date de dépôt: 19.12.1995

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(30) Priorité: 20.01.1995 FR 9500659

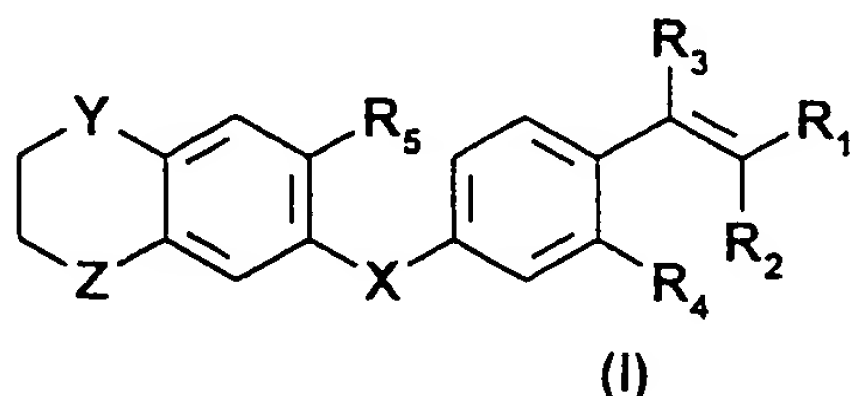
(71) Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES
GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA)
F-06560 Valbonne (FR)

(72) Inventeur: Bernardon, Jean-Michel
F-06650 le Rouret (FR)

(74) Mandataire: Tezier Herman, Béatrice
L'OREAL,
Département Propriété Industrielle,
90, rue du Gal Roguet
92583 Clichy Cédex (FR)

(54) Composés bicycliques-aromatiques à forte activité biologique, compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant et utilisations

(57) L'invention concerne de nouveaux composés bicycliques-aromatiques à forte activité biologique qui présentent comme formule générale (I) :



ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

EP 0 722 928 A1

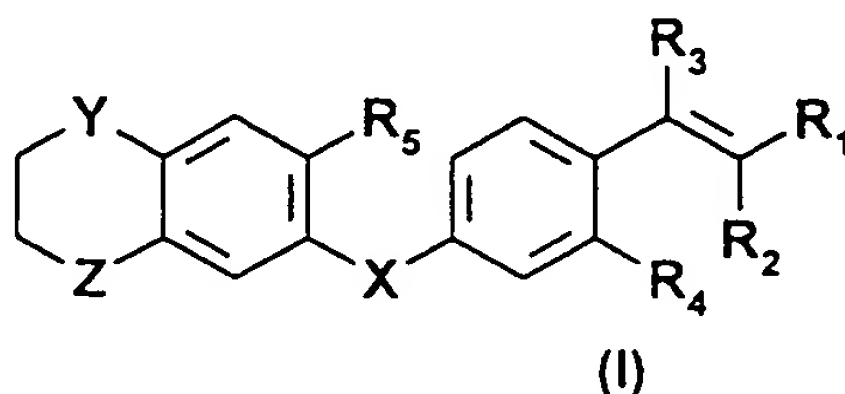
Description

L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bicycliques-aromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle:

* R_1 représente

(i) un atome d'hydrogène

(ii) le radical $-CH_3$

(iii) le radical $-CH_2OR_6$

(iv) le radical $-O-R_8$, uniquement lorsque R_2 et R_4 forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique;

(v) le radical $-CO-R_{10}$

(vi) un radical $-S(O)_p-R_{12}$

R_6 , R_8 , R_{10} , R_{12} et p ayant les significations données ci-après,

* R_2 et R_3 sont soit indépendants, soit pris ensemble,

- dans le cas où ils sont indépendants :

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxy, un radical $-OR_7$, un radical $-O-COR_7$, un radical amino ou un radical $-NH-COR_7$;

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

- dans le cas où ils sont pris ensemble :

R_2 et R_3 forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique;

* R_2 et R_4 sont soit indépendants, soit pris ensemble,

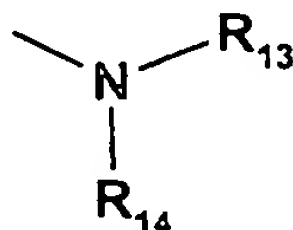
- dans le cas où ils sont indépendants :
 R_2 a la signification donnée ci-dessus;
 R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical $-OR_7$, un radical $-O-COR_7$;

5

- dans le cas où ils sont pris ensemble :
 R_2 et R_4 forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique.
 R_7 ayant la signification donnée ci-après;

- 10 * R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical NO_2 , un radical hydroxy, un radical $-OR_7$, un radical $-O-COR_7$, ou bien encore un radical

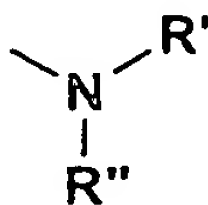
15



- 20 * R_7 , R_{13} et R_{14} ayant les significations données ci-après;
 X représente $-O-$, $S(O)_t-$ ou $-NR_{12}-$,
 t et R_{12} ayant les significations données ci-après ;
 Y et Z , identiques ou différents, représentent $-CR_{13}R_{14}-$, $-O-$, $-S(O)_t-$, avec la condition que Y et Z ne sont pas simultanément un atome d'oxygène ou simultanément un radical $-S(O)_t$;
 t , R_{13} et R_{14} ayant les significations données ci-après;
25 étant entendu que dans tout ce qui précède :
 R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical $-COR_7$;
 R_7 représente un radical alkyle inférieur
 R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical $-(CH_2)_m-(CO)_n-R_9$
 R_9 représente un radical alkyle inférieur ou un hétérocycle
30 R_{10} représente:

- (a) un atome d'hydrogène;
- (b) un radical alkyle inférieur;
- (c) un radical

35



40

- (d) un radical- $O-R_{11}$

45

R_{11} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide;

- 50 R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur;
 R_{13} et R_{14} représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur;
 m est un entier variant de 1 à 3;
 n est 0 ou 1;
 p est un entier variant de 0 à 3;
 t est 0, 1 ou 2;

- 55 R' et R'' représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle.

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) ci-dessus dans le cas où R_1 représente une fonction acide carboxylique, une fonction acide sulfonique ou encore lorsque le radical R_5 représente une fonction amine. Elle vise aussi les isomères optiques et géométriques desdits composés.

5 Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 9, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle.

10 Par radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

15 Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de préférence de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Par radical aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

20 Par radical alkényle, on entend un radical contenant de préférence de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

25 Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C_1-C_6 ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

30 Parmi les atomes d'halogène, on préfère l'atome de fluor, de chlore ou de brome.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

35 Acide β -methyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropionique

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

40 Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoïque

Acide α -hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Acide α -acetamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque

45 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

Acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène méthanol

N-éthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxamide

6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxamide

50 Morpholide de l'acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxaldéhyde

Selon la présente invention, les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins des conditions ci-dessous sont respectées :

55 - R_1 est un radical $-CO-R_{10}$;

- X représente $-O-$, $-S-$, $-NR_{12}-$;

- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

- R_2 et R_4 forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique ;
- R_2 et R_3 forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique.

5 La présente invention a également pour objet les procédés de préparations des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1 et 2.

Ainsi, les composés de formule I (a) peuvent être obtenus (figure 1) à partir du sel de sodium du dérivé phénolique (3) par couplage avec un dérivé halogéné (7), de préférence un dérivé bromé ou iodé, en présence d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure dans un solvant tel que la pyridine. Les dérivés phénoliques (3) pouvant être
10 obtenus par une réaction de type Friedel et Crafts à partir d'un phénol (2) et d'un dérivé dihalogéné (1) en présence d'un acide de Lewis par exemple le chlorure d'aluminium.

Les composés de formule I (b) peuvent être obtenus (figure 1) à partir du sel de sodium du dérivé thiol (6) par couplage avec un dérivé halogéné (7), de préférence un dérivé bromé ou iodé, en présence d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition dans un solvant alcoolique tel que l'alcool éthylique ou butylique.

15 Comme catalyseur on peut en particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium par exemple les complexes de Ni^{II} avec diverses phosphines et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0).

Les dérivés thiols (6) peuvent être obtenus à partir des dérivés phénoliques (3) ou les dérivés dialkylthiocarbamates (4) et (5) selon les conditions générales décrites par M. Newman et H. Karnes dans J. Org. Chem 1966 31 3980-4.

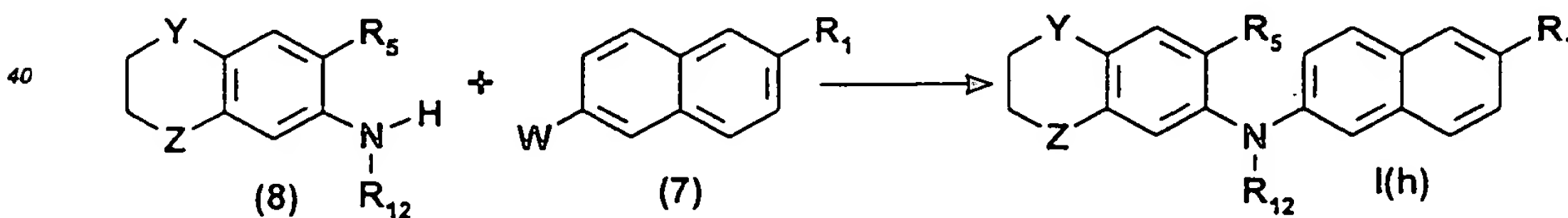
20 Les dérivés de formule I (c) et I (d) peuvent être ensuite obtenus par oxydation du dérivé I (b), par exemple en employant l'acide méta chloroperbenzoïque.

Les composés de formule I (g) peuvent être obtenus (figure 2) à partir du dérivé acétylénique (13) par réaction avec le n-butyl lithium puis carboxylation en présence de CO_2 . Les composés acétyléniques (13) peuvent être obtenus soit :

- a partir des dérivés aldéhydiques (11) (lorsque R_3 est un atome d'hydrogène), par réaction avec le tétrabromure de carbone et la triphénylphosphine pour donner un dérivé 2',2'-dibromostyrene qui est transformé en dérivé acétylénique par une base non nucléophile tel le n-butyllithium dans un solvant aprotic tel le tétrahydrofurane.
- à partir des dérivés cétoniques (11) (lorsque R_3 est un alkyl inférieur) par une suite de réactions comprenant le traitement avec une base tel le diisopropylamide de lithium puis avec un chlorure de dialkylphosphate et de nouveau avec le diisopropylamide de lithium.

30 Les composés de formule I (e) peuvent être obtenus (figure 2) à partir des dérivés aldéhydiques ou cétoniques (11), selon une réaction de type Horner avec un lithio dérivé d'un phosphonate (12). Puis par saponification dans la soude ou la potasse alcoolique, on obtient les composés de formule I (f).

35 Lorsque, dans la formule générale (I), X représente $-NR_{12}$ les composés I (h) peuvent être préparés suivant une réaction de type Ullman par déplacement nucléophile direct d'un dérivé halogéné (7), de préférence iodé, par un dérivé aniline (8) en présence d'une base, telle que le carbonate de potassium ou la N-méthylmorpholine, et de cuivre.



45

Dans les formules et réactions ci-dessus, ainsi que dans les figures, W représente un atome d'halogène.

50 Dans les formules et réactions ci-dessus, ainsi que dans les figures, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X, Y et Z ont les mêmes significations que celles données ci-avant pour la formule générale (I) ou en sont des dérivés convenablement protégés pour être compatibles avec les conditions de réaction. En particulier, lorsque R_1 , R_2 , R_4 et R_5 représentent le radical hydroxy, celui-ci est protégé de préférence sous forme de tert-butyldiméthylsilyloxy ou de méthoxyéthoxyméthoxy. La déprotection étant effectuée soit en présence de fluorure de tétrabutylammonium, d'iodure de triméthylsilane ou en milieu acide (par exemple acide chlorhydrique).

55 La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase

après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests montrent les activités des composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

- 5 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- 10 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),
- 15 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,
- 20 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,
- 25 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,
- 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,
- 30 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,
- 35 8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,
- 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,
- 40 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,
- 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,
- 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- 45 13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,
- 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,
- 15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- 50 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par antiradicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique,

glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

5 La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

10 L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

15 Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de 20 suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

25 Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour 30 la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des 35 corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de 40 formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes 45 ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses 50 esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphénylimidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les 55 acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trénoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

EXEMPLE 1

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

(a) Méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoate

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 5,3 g (15 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol et 70 ml de pyridine, puis on ajoute par petites quantités 430 mg (15 mmoles) d'hydru de sodium (80% dans l'huile). On agite pendant trente minutes, on ajoute successivement 4 g (15 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate et 4,6 g (22,5 mmoles) d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure et chauffe à reflux pendant seize heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, on reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 3,1 g (53%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 141-4°C.

(b) Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

Dans un ballon, on introduit 3,1 g (8 mmoles) de l'ester précédent, 40 ml de THF et 40 ml d'une solution de soude méthanolique (2N) et agite à température ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie à pH 1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (97-3). On recueille après évaporation des solvants, 1,3 g (44%) de l'acide attendu de point de fusion 231-2°C.

EXEMPLE 2

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

(a) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)benzaldéhyde

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 5,3 g (15 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol avec 3,1 g (16,5 mmoles) de 4-bromobenzaldéhyde, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50), 2,4 g de l'aldéhyde attendu de point de fusion 75-6°C.

(b) Ethyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamate

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 224 mg (8 mmoles) d'hydru de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de diméthoxyéthane et ajoute goutte à goutte une solution de 1,6 ml (8 mmoles) de triéthylphosphonoacétate dans 10 ml de diméthoxyéthane. On agite à température ambiante pendant une heure et à 0°C ajoute goutte à goutte une solution de 2,4 g (7,8 mmoles) de l'aldéhyde précédent dans 20 ml de diméthoxyéthane. On agite à température ambiante pendant quatre heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (30-70), on recueille 2,2 g (74%) de l'ester éthylique attendu.

(c) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,2 g (5,8 mmoles) d'éthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamate, on obtient 1,5 g (75%) de l'acide attendu de point de fusion 220-1°C.

EXEMPLE 3Acide β -méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

5 (a) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)acetophenone

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 6,6 g (32 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol avec 5,4 g (27 mmoles) de 4-bromoacetophenone, on obtient 6,3 g (72%) de l'acetone attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

10

(b) éthyl β -méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamate

De manière analogue à l'exemple 2(b) par réaction de 3 g (9,3 mmoles) de 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)acetophenone avec 2,5 g (11,2 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (30-70) 2,6 g (72%) d'ester éthylique sous forme d'une huile incolore.

15

(c) acide β -méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,6 g (6,6 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,1 g (46%) de l'acide attendu de point de fusion 156-7°C.

20

EXEMPLE 425 Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropiolique

(a) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylacétylène

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 0,87 ml (6,2 mmoles) de diisopropylamine et 20 ml de THF. A -78°C, on ajoute goutte à goutte 2,5 ml (6,2 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et agite à cette même température pendant 15 minutes. On ajoute ensuite une solution de 2 g (6,2 mmoles) de 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)acétophénone préparé à l'exemple 3(a) dans 10 ml de THF. Après agitation pendant une heure à -78°C, la solution est traitée avec 0,9 ml (6,2 mmoles) de diéthylchlorophosphate et on laisse remonter à température ambiante. Cette solution est transférée à une solution de diisopropylamidure de lithium (préparé en utilisant 1,74 ml (12,4 mmoles) de diisopropylamine et 5 ml (12,4 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) dans 30 ml de THF à -78°C. On laisse remonter à température ambiante et agite douze heures. On verse le milieu réactionnel dans eau glacée et ajuste le pH à 1 avec de l'acide chlorhydrique (5N). On extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec l'hexane. Après évaporation des solvants, on recueille 0,83 g (44%) du dérivé acétylenique sous forme d'une huile incolore.

30

35

40

(b) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropiolique

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 0,82 g (2,7 mmoles) du dérivé acétylénique précédent et 10 ml de THF. A -78°C on ajoute goutte à goutte 1,85 ml (2,9 mmoles) de n-butyllithium (1,6 M dans l'hexane) et agite pendant trente minutes. A -78°C, on fait passer un courant de CO₂ pendant quinze minutes et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 490 mg (53%) d'acide attendu de point de fusion 166-8°C.

45

50

EXEMPLE 5Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque

55

(a) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol

Dans un tricol on introduit 50,8g (0,27 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane 30 g (0,27 mole) de 2-méthylphénol et 500 ml de dichlorométhane. A 0°C on ajoute par petites quantités 14,8g (0,11 mole) de chlorure d'aluminium et

agite à température ambiante pendant douze heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, extrait avec le dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau bicarbonatée, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, on recueille après séchage 54,4 g (90%) de phénol attendu de point de fusion 125-6°C.

(b) méthyl 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoate

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 1,1 g (5 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol avec 1,1 g (4,1 mmoles) de méthyl 6-bromonaphtoate, on obtient 1,1 g (70%) d'ester méthylique attendu.

(c) acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 1,1 g (2,9 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 600 mg (53%) d'acide attendu de point de fusion 237-9°C.

EXEMPLE 6

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque

(a) butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoate

Dans un ballon, on introduit 30 ml d'alcool N-butylique, on ajoute par petites quantités 500 mg (23 mmoles) de sodium et agite pendant trente minutes. On ajoute ensuite successivement 2 g (9,1 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthiol, 2,4 g (9,1 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate et 420 mg (0,36 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), puis on chauffe à reflux pendant quatre heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 2,2 g (55%) d'ester butylique.

(b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,1 g (4,8 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,7 g (90%) de l'acide attendu de point de fusion 194-5°C.

EXEMPLE 7

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

(a) butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoate

Dans un ballon on introduit 1,6 g (3,5 mmoles) de butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoate 30 ml de dichlorométhane et ajoute 1,1 g (3,5 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,3 g (78%) de l'ester attendu.

(b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 1,2 g (2,6 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 850 mg (81%) de l'acide attendu de point de fusion 183-5°C.

EXEMPLE 8Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphthoïque

5 (a) butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphthoate

Dans un ballon on introduit 2,2 g (5,1 mmoles) de butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)-naphthoate 30 ml de dichlorométhane et ajoute 4,3 g (12,6 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, 10 décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,74 g (72) de l'ester attendu.

15 (b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphthoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 1,74 g (3,6 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,54 g (99%) de l'acide attendu de point de fusion 256-8°C.

EXEMPLE 9

20

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphthoïque

(a) méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphthoate

Dans un ballon on introduit successivement 4,04 g (19,9 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamine 5 g (19,9 mmoles) d'acide 6-bromo-2-naphthoïque 3,3 ml (30 mmoles) de N-méthylmorpholine 2,9 g (19,9 mmoles) de Cu₂O et 60 ml de dioxanne. On chauffe à reflux pendant 24 heures, verse le milieu réactionnel dans 60 ml d'acide chlorhydrique 5N, filtre le précipité, le lave à l'eau, sèche. Le solide est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec l'acétate d'éthyle et après évaporation des solvants on recueille 1,2 g de l'acide attendu qui est transformé en ester méthylique par réaction dans 50 ml d'alcool méthylique en présence de 100 µl d'acide sulfurique concentré. On obtient 720 mg (10%) de méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphthoate sous forme d'une huile marron.

35 (b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphthoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 700 mg (1,8 mmole) de l'ester méthylique précédent, on obtient 670 mg (99%) de l'acide attendu de point de fusion 246-8°C.

EXEMPLE 10

40

Acide α-acétamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

(a) 2-méthyl-4-[4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)benzylidene]oxazol-5-one

Dans un ballon, on introduit 8,3 g (27 mmoles) de 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)benzaldéhyde 3,8 g (32 mmoles) de N-acétylglycine 2,9 g (35 mmoles) d'acétate de sodium et 13,8 g (135 mmoles) d'anhydride acétique. On chauffe à 120°C pendant huit heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, filtre le précipité et le lave avec une solution d'alcool éthylique et d'eau (50-50). Après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (60-40), on recueille 8,9 g (85%) du produit attendu de point de fusion 145-7°C.

55 (b) acide α-acétamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Dans un ballon, on introduit 3,6 g (9 mmoles) du produit précédent 38 mg (0,4 mmoles) d'acétate de sodium et 100 ml d'un mélange d'eau et d'acétone (80-20). On chauffe à reflux pendant seize heures, refroidit le milieu réactionnel à température ambiante, filtre le solide, le lave à l'eau, sèche à 60°C. On recueille 3,5 g (92%) d'acide attendu de point de fusion 194-6°C.

EXEMPLE 11Acide α -hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

5 Dans un ballon, on introduit 1,6 g (4 mmoles) d'acide α -acetamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique 25 ml d'acide chlorhydrique concentré et 25 ml d'alcool éthylique et chauffe à reflux pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange d'hexane et d'éther éthylique (80-20), filtré. On recueille 1,06 g (72%) de l'acide attendu de point de fusion 207-10°C.

EXEMPLE 12Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque

15 (a) O-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyldimethylthiocarbamate

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 4,1 g (0,138 mole) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 200 ml de DMF. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 25,2 g (0,115 mole) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol dans 100 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux, on ajoute
20 ensuite une solution de 18,55 g (0,15 mole) de chlorure de dimethylthiocarbamoyl dans 200 ml de DMF et agite pendant huit heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 20 g (68%) du produit attendu de point de fusion 110-1°C.

25 (b) S-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyldimethylthiocarbamate

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 20,1 g (65,8 mmoles) du produit précédent et chauffe à 240°C pendant six heures. On extrait le milieu réactionnel avec du dichlorométhane, lave à l'eau, décante la phase organique,
30 sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 18,1 g (90%) du produit attendu de point de fusion 138-9°C.

(c) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthiol

Dans un ballon, on introduit 23 g (75 mmoles) du produit précédent et 300 ml d'alcool méthylique. On ajoute 30 g
35 (75 mmoles) d'hydroxyde de sodium et chauffe à reflux pendant trois heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre. Le solide obtenu est lavé à l'eau, séché, on recueille 18 g (99%) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthiol de point de fusion 97-8°C.

(d) butyl 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoate

40 De manière analogue à l'exemple 6 (a) par réaction de 4 g (17 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthiol avec 4,5 g (17 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate, on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane 5g (64%) d'ester butylique.

45 (e) Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1 (b) à partir de 2 g (4,3 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,22 g (70%) de l'acide attendu de point de fusion 257-8°C.

EXEMPLE 13Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

(a) butyl 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoate

55 De manière analogue à l'exemple 8(a) à partir de 2,7 g (5,8 mmoles) de butyl 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoate, on obtient après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec le dichlorométhane 2,3 g (80%) d'ester butylique attendu.

(b) Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,3 g (4,6 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,32 g (65%) de l'acide attendu de point de fusion 274-6°C.

EXEMPLE 14

Acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

(a) 4-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtol

De manière analogue à l'exemple 5(a) par réaction de 3 g (16,4 mmoles) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane et 15 ml (16,4 mmoles) de 2-bromophenol et après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (10-90), on recueille 2,7 g (58%) de phénol attendu.

(b) méthyl 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoate

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 1 g (3,5 mmoles) de 3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtol avec 0,78 g (2,9 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate, on obtient 460 mg (33%) d'ester méthylique attendu de point de fusion 145-6°C..

(c) acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 700 mg (1,7 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 650 mg (95%) d'acide attendu de point de fusion 229-30°C.

EXEMPLE 15

6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphthalène méthanol

Dans un tricol, on introduit 2 g (5,1 mmoles) de méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoate (préparé à l'exemple 1(a)) et 60 ml de THF. Sous courant d'azote on introduit 300 mg (7,7 mmoles) d'hydrure double de lithium et d'aluminium et agite à température ambiante pendant deux heures. On ajoute du sulfate de sodium hydraté et agite jusqu'à hydrolyse de l'excès d'hydrure. On filtre le sel et évapore le filtrat. On recueille 1,91 g (99%) de l'alcool attendu de point de fusion 131-3°C.

EXEMPLE 16

N-éthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphthalène carboxamide

(a) Chlorure de 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoyl

Dans un ballon, on introduit 1 g (2,6 mmoles) d'acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naph-toïque (préparé à l'exemple 1(b)) 10 ml de toluène et 50 µl de DMF. On ajoute 230 µl (3,2 mmoles) de chlorure de thio-nyl et chauffe à 80°C pendant une heure. On évapore à sec et recueille le chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(b) N-éthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphthalène carboxamide.

Dans un ballon, on introduit 520 µl (6,4 mmoles) d'éthylamine (70% dans l'eau) et 5 ml de THF. On ajoute goutte à goutte, une solution de 1,05 g (2,6 mmoles) du chlorure d'acide précédent dans 5 ml de THF et agite à température ambiante une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase orga-nique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 1 g (93%) de l'amide attendu de point de fusion 168-70°C.

EXEMPLE 17**6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxamide**

5 De manière analogue à l'exemple 16 (b) par réaction de 671 mg (1,7 mmole) de chlorure de 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoyle avec 10 ml d'ammoniaque (32%); on obtient 560 mg (88%) de l'amide attendu de point de fusion 175-6°C.

EXEMPLE 18

10

Morpholide de l'acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 16 (b) par réaction de 593 mg (1,5 mmole) de chlorure de 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoyle avec 320 µl (3,6 mmoles) de morpholine; on obtient 470 mg (70%) de
15 l'amide attendu de point de fusion 118-20°C.

EXEMPLE 19

20

6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxaldéhyde

Dans un ballon, on introduit 100 ml de dichlorométhane et 1,7 g (4,5 mmoles) de pyridinium dichromate. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 1,2 g (3,3 mmoles) de 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène méthanol dans 20 ml de dichlorométhane. On agite à température ambiante une heure, filtre le milieu réactionnel sur silice, évapore le filtrat à sec, triture le solide dans l'heptane, filtre. On recueille 1,07 g (90%) de
25 l'aldéhyde attendu de point de fusion 123-4°C.

EXEMPLE 20

30

Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

A- VOIE ORALE

35

40

45

50

55

(a) Comprimé de 0,2 g	
- Composé de l'exemple 1	0,001 g
- Amidon	0,114 g
- Phosphate bicalcique	0,020 g
- Silice	0,020 g
- Lactose	0,030 g
- Talc	0,010 g
- Stéarate de magnésium	0,005 g

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml		
- Composé de l'exemple 2		0,001 g
- Glycérine		0,500 g
- Sorbitol à 70%		0,500 g
- Saccharinate de sodium		0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,040 g
- Arôme	qs	
- Eau purifiée	qsp	5 ml

(c) Comprimé de 0,8 g		
- Composé de l'exemple 6		0,500 g
- Amidon pré-gélatinisé		0,100 g
- Cellulose microcristalline		0,115 g
- Lactose		0,075 g
- Stéarate de magnésium		0,010 g

(d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml		
- Composé de l'exemple 4		0,05 g
- Glycérine		1,000g
- Sorbitol à 70%		1,000g
- Saccharinate de sodium		0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,080 g
- Arôme	qs	
- Eau purifiée	qsp	10 ml

B- VOIE TOPIQUE

(a) Onguent		
- Composé de l'exemple 1		0,020 g
- Myristate d'isopropyle		81,700 g
- Huile de vaseline fluide		9,100 g
- Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA)		9,180 g

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

(b) Onguent	
- Composé de l'exemple 6	0,300 g
- Vaseline blanche codex	100 g

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique		
- Composé de l'exemple 1		0,100 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF)		39,900 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle		0,075 g
- Eau déminéralisée stérile	qsp	100 g

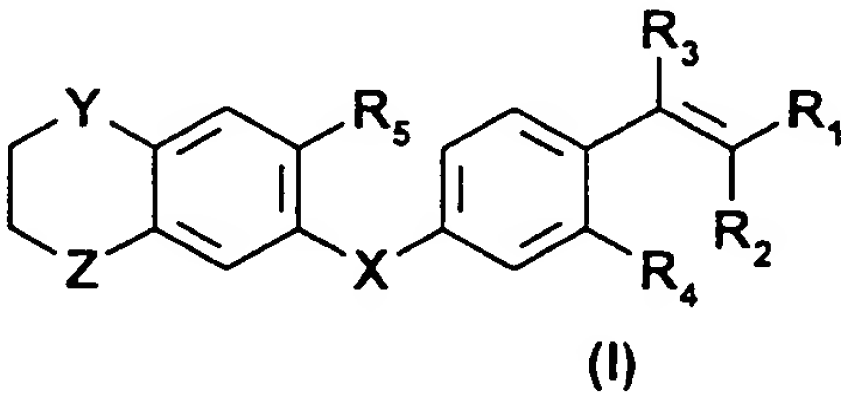
(d) Lotion	
- Composé de l'exemple 1	0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
- Ethanol à 95%	30,000 g

(e) Onguent hydrophobe	
- Composé de l'exemple 2	0,300 g
- Mirystate d'isopropyle	36,400 g
- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
- Cire d'abeille	13,600 g
- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT)	100g

(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique	
- Composé de l'exemple 4	0,500 g
- Alcool cétylique	4,000 g
- Monostéarate de glycérole	2,500 g
- Stéarate de PEG 50	2,500 g
- Beurre de karité	9,200 g
- Propylène glycol	2,000 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
- Eau déminéralisée stérile	100 g

Revendications

1. Composés bicycliques aromatiques , caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle:

- * R_1 représente
 - (i) un atome d'hydrogène
 - (ii) le radical $-CH_3$
 - (iii) le radical $-CH_2OR_6$
 - (iv) le radical $-OR_8$,uniquement lorsque R_2 et R_4 forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique;
 - (v) le radical $-CO-R_{10}$
 - (vi) un radical $-S(O)_p-R_{12}$
- R_6, R_8, R_{10}, R_{12} et p ayant les significations données ci-après,
- * R_2 et R_3 sont soit indépendants, soit pris ensemble,
 - dans le cas où ils sont indépendants :
 - R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxy,un radical $-OR_7$, un radical $-O-COR_7$, un radical amino ou un radical $-NH-COR_7$;
 - R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

- dans le cas où ils sont pris ensemble :
R₂ et R₃ forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique;

- * R₂ et R₄ sont soit indépendants, soit pris ensemble,

- dans le cas où ils sont indépendants :

R₂ a la signification donnée ci-dessus;

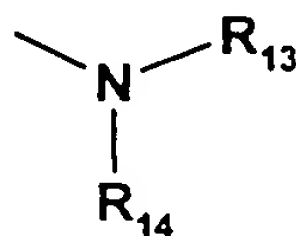
R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical -OR₇, un radical -O-COR₇;

- dans le cas où ils sont pris ensemble :

R₂ et R₄ forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique.

R₇ ayant la signification donnée ci-après;

- * R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical NO₂, un radical hydroxy, un radical -OR₇, un radical -O-COR₇, ou bien encore un radical



R₇, R₁₃ et R₁₄ ayant les significations données ci-après;

- * X représente -O-, -S(O)_t- ou -NR₁₂-,

t et R₁₂ ayant les significations données ci-après;

- * Y et Z, identiques ou différents, représentent -CR₁₃R₁₄-, -O-, -S(O)_t-, avec la condition que Y et Z ne sont pas simultanément un atome d'oxygène ou simultanément un radical -S(O)_t;

t, R₁₃ et R₁₄ ayant les significations données ci-après;

étant entendu que dans tout ce qui précède :

R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical -COR₇ ;

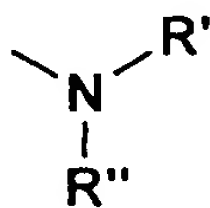
R₇ représente un radical alkyle inférieur

R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical -(CH₂)_m-(CO)_n-R₉

R₉ représente un radical alkyle inférieur ou un hétérocycle

R₁₀ représente:

- (a) un atome d'hydrogène;
- (b) un radical alkyle inférieur;
- (c) un radical



- (d) un radical-O-R₁₁

R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide;

R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur;

R₁₃ et R₁₄ représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur;

m est un entier variant de 1 à 3;

n est 0 ou 1;

p est un entier variant de 0 à 3;

t est 0, 1 ou 2;

R' et R'' représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical

mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle;

ainsi que leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques.

5

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

10

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle.

15

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 20 atomes de carbone sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

5. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

20

6. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tetrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

25

7. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

8. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

30

9. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et en particulier le radical allyle.

35

10. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose ou de mannose, ou d'acide glucuronique.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

40

12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle.

45

14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les atomes d'halogène sont choisis dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.

50

15. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

55

Acide β-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropionique

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque
 Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoïque
 Acide α -hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique
 Acide α -acetamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique
 5 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque
 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque
 Acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque
 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène méthanol
 N-éthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxamide
 10 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxamide
 Morpholide de l'acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque
 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtalène carboxaldéhyde

16. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des caractéristiques
 15 suivantes :

- R_1 est un radical -CO- R_{10}
- X représente -O-, -S-, -NR₁₂-
- 20 - R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur
- R_2 et R_4 forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphtalénique
- 25 - R_2 et R_3 forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique

17. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

18. Composés selon la revendication 17 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections
 30 dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

19. Utilisation de l'un au moins des composés définis aux revendications 1 à 16 pour la fabrication d'un médicament
 destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmo-
 logiques.

20. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement
 acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

21. Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des
 40 revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

22. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable,
 au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

23. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des
 45 revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

24. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 22 ou 23 pour l'hygiène cor-
 porelle ou capillaire.

FIGURE 1

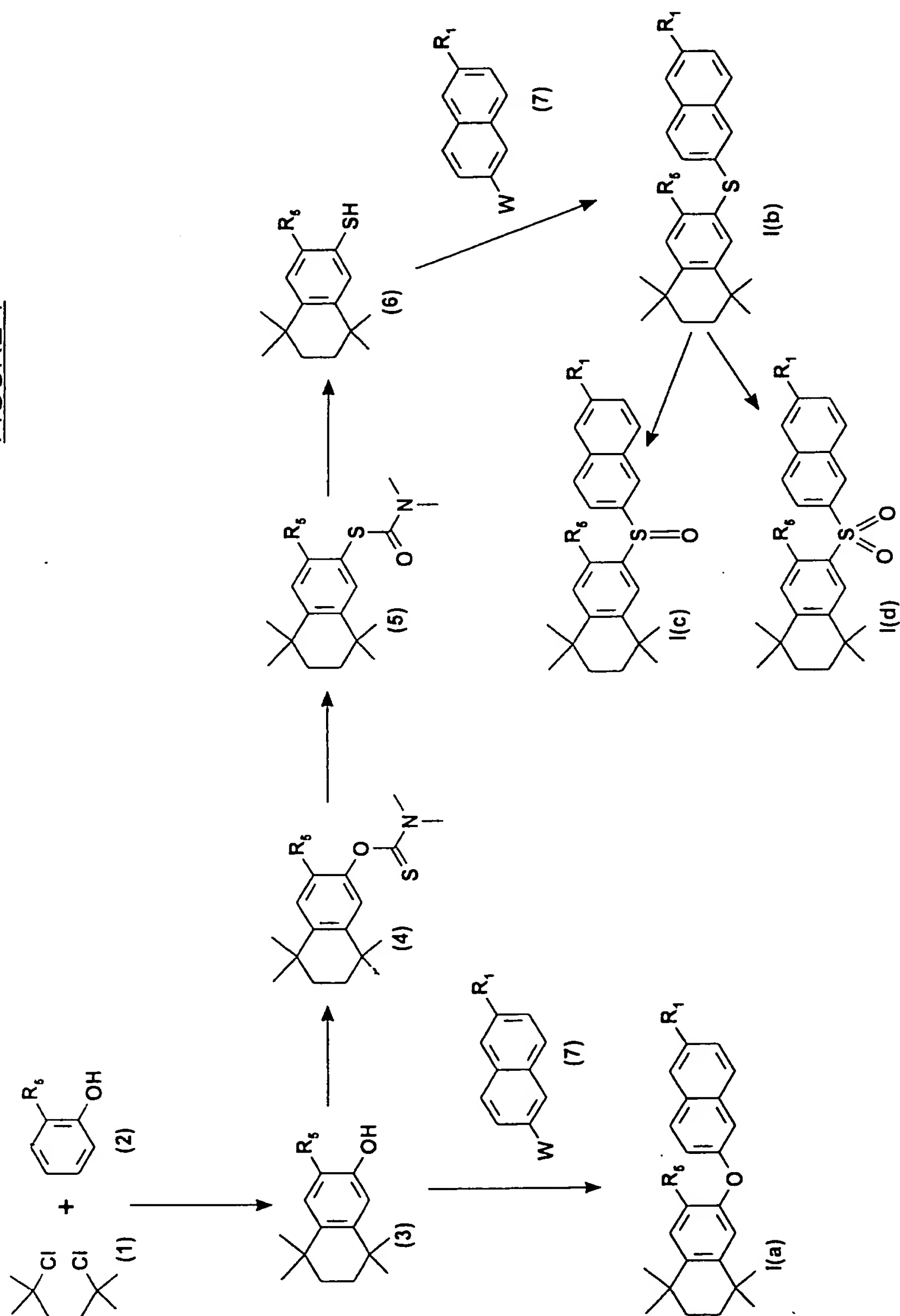
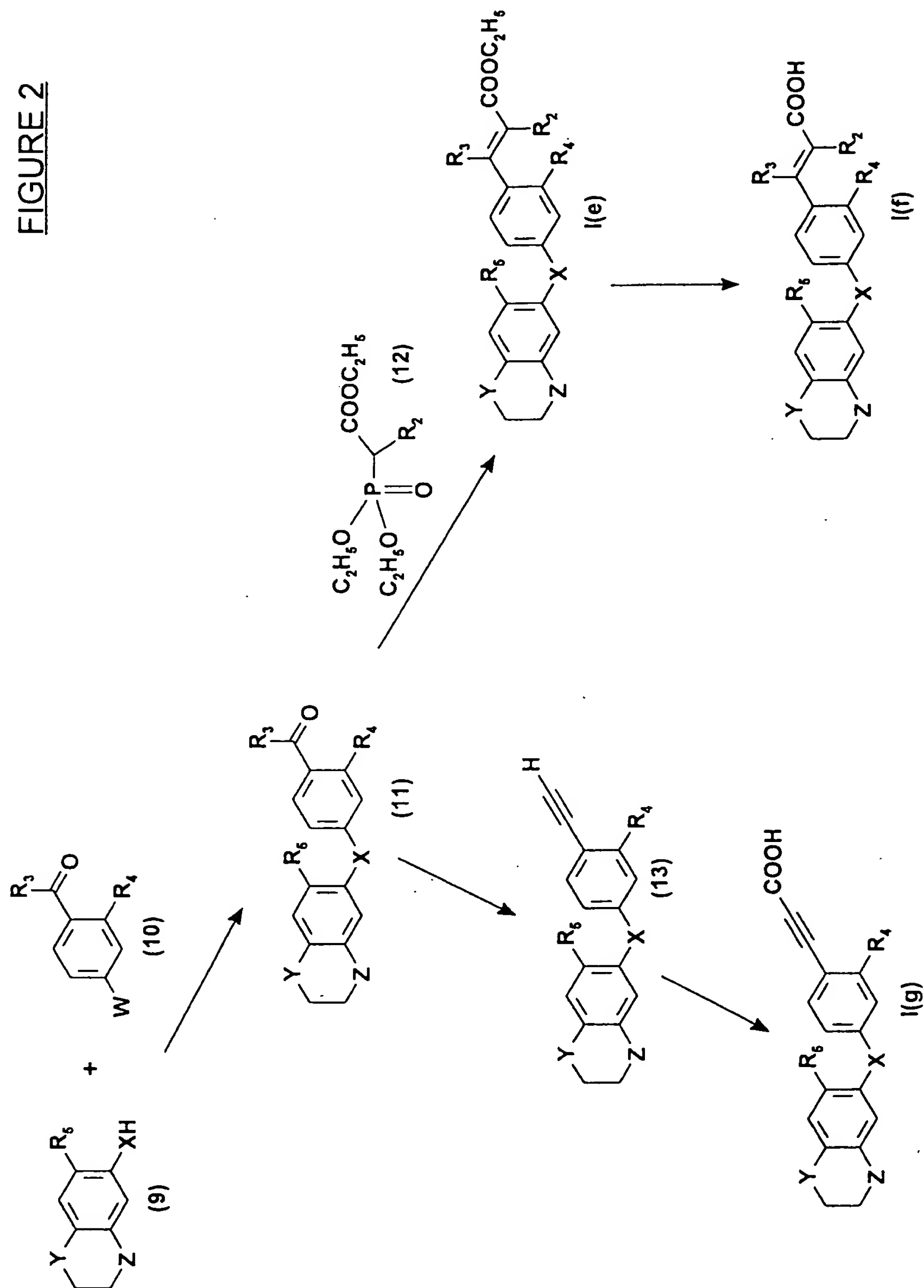


FIGURE 2





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 95 12 0073

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	US-A-5 248 823 (JANSSEN ET AL.) * revendication 1 * -----	1	C07C65/26 A61K31/19 C07C59/72
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07C
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 23 Avril 1996	Examineur Klag, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 01.82 (P04C02)